

UNIVERSITE DE PARIS V . RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN - PORT ROYAL

Année 1973

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel de SAUVILLE de la PRESLE

Né le 27 juillet 1942 à TOULON

Présentée et soutenue publiquement le

1974

HYPOPARATHYROÏDIE NEONATALE

ET HYPERPARATHYROÏDIE MATERNELLE

Président : M. BRICAIRE, Professeur

Editions ESSOR

PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549930_0006

Année 1973

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel de SAUVILLE de la PRESLE

Né le 27 juillet 1942 à TOULON

Présentée et soutenue publiquement le



HYPOPARATHYROÏDIE NEONATALE

ET HYPERPARATHYROÏDIE MATERNELLE

Président : M. BRICAIRE, Professeur

THESE
DOCTORAT EN MÉDECINE



HYPERBARIQUE
ET HYPERBARIQUE

A Ma Femme

A Mon Fils

A Mes Parents

A Mes Amis

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur JOB

A Monsieur le Professeur Agrégé LUTON

A Madame le Docteur BOCQUENTIN

Chef de Clinique - Assistant

Qui ont inspiré et guidé ce travail

Qu'ils veuillent trouver ici nos remerciements
les plus vifs.

A mes Maitres d'externat

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur THOMERET

Monsieur le Professeur ALBEAUX - FERNET

Monsieur le Docteur ALBOT

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur MEYER

Monsieur le Professeur BRICAIRE

Monsieur le Professeur LEPAGE

P L A N

I) INTRODUCTION

II) OBSERVATION

III) CONFRONTATION AVEC D'AUTRES CAS DE LA LITTERATURE

IV) L'HYPERPARATHYROÏDIE MATERNELLE

1) Signes classiques

- a) cliniques
- b) biologiques
- c) radiologiques

2) Hyperparathyroïdie et grossesse

- a) influence de la grossesse sur l'hyperparathyroïdie
- b) influence de l'hyperparathyroïdie sur la grossesse
- c) influence de la grossesse sur le traitement de l'hyperparathyroïdie.

3) Cas particulier de l'hyperparathyroïdie révélée par une hypoparathyroïdie néonatale

- a) évolution lente
- b) discrétion des signes cliniques, variabilité des signes biologiques.

V) HYPOPARATHYROÏDIE DU NOUVEAU-NÉ

1) Signes cliniques

2) Diagnostic différentiel

3) Etiologie

4) Circonstances d'apparition chez l'enfant de mère hyperparathyroïdienne : influence de l'alimentation

VI) CONCLUSIONS

HYPOPARATHYROÏDIE NEONATALE :

Conséquence et fil conducteur diagnostique d'une hyperparathyroïdie maternelle.

I — INTRODUCTION

En 1939, le Danois FRIDERICHSEN présentait l'observation d'un nourrisson atteint d'hypoparathyroïdie. Le caractère sévère et prolongé de cette hypoparathyroïdie conduisit FRIDERICHSEN à rechercher chez la mère une hyperparathyroïdie responsable d'une mise au repos, in utéro, des parathyroïdes fœtales et, partant, des crises sévères de tétanie néonatale.

Les examens cliniques, biologiques et radiologiques, l'intervention, enfin, décelèrent effectivement une hyperparathyroïdie maternelle, confirmant ce qui n'était encore qu'une hypothèse de recherche.

Ainsi était mise en évidence, une nouvelle fois, la relation existant entre des troubles métaboliques de l'enfant nouveau-né et une maladie maternelle grave. Tout comme pour le diabète et les maladies vasculo-rénales, la grossesse et la période néonatale étaient l'occasion d'un diagnostic précoce d'une affection maternelle latente.

La connaissance de cette relation morbide devait conduire, malgré sa rareté, au dépistage non exceptionnel d'hyperparathyroïdies absolument latentes cliniquement. Elle était le point de départ de nombreux travaux sur les relations entre les métabolismes phosphocalciques de la mère et du fœtus, sur la thérapeutique préventive et curative de la tétanie néonatale, en particulier sur l'influence de l'alimentation chez le nouveau-né.

Nous étudierons ces différents points à propos d'une observation particulièrement démonstrative.

Nous insérerons cette observation dans le cadre d'autres observations de la littérature mondiale, observation que nous avons choisi parmi d'autres pour leur intérêt, soit sur le plan maternel, soit sur le plan du nourrisson, soit pour les deux.

Nous rappellerons les signes classiques de l'hyperparathyroïdie, l'influence de la grossesse sur les caractères de cette maladie et sur son évolution, l'influence de l'hyperparathyroïdie sur la grossesse et les problèmes thérapeutiques particuliers que soulèvent l'association grossesse - hyperparathyroïdie.

Nous verrons en quoi une hyperparathyroïdie décelée par une tétanie néonatale peut-être différente ou semblable à d'autres cas découverts à l'occasion de signes différents.

Nous verrons, à propos de l'hypoparathyroïdie néonatale les problèmes diagnostiques et thérapeutiques qu'elle pose, la discussion, loin d'être close, sur les causes directes de son apparition et les circonstances favorisant son éclosion.

II — OBSERVATION

Madame H . . . Christiane, âgée de 28 ans, entre dans le service de Monsieur le Professeur Bricaire le 30 mai 1972 pour le bilan d'un hyperparathyroïdie découverte à l'occasion d'une hypoparathyroïdie néonatale découverte chez son 3è enfant.

L'histoire de la maladie commence en 1970 lors de la naissance de son 2è enfant. Il s'agit de *Frédéric né le 10 avril 1970* après une grossesse normale. Son poids de naissance est de 2 980 grammes. Dès le 3è jour de vie, cet enfant présente de petits mouvements anormaux des membres supérieurs, survenant en salves de quelques secondes, provoquées, la plupart du temps, par des stimulations et, ce 3 à 4 fois par jour.

Au 10è jour, apparaissent des clonies des paupières et des membres inférieurs. Une calcémie et une phosphorémie sont pratiquées. Elles sont respectivement à 57 mg et 98 mg pour mille.

L'enfant est dirigé sur l'Hôpital Saint Vincent de Paul et hospitalisé dans l'unité de soins du Docteur Aicardi.

Le 4 mai 1970 (24è jour de vie), il existe :

- des convulsions franches et généralisées,
- un aspect en museau de carpe de la bouche avec trismus de la machoire.
- une hyperexcitabilité importante.

La thérapeutique immédiate comportant :

- 300 unités de parathormone

- la perfusion de 232,5 mg de calcium métal,
- et l'administration de 1 200 unités de vitamine D par voie buccale,

amène en 10 heures la calcémie à 118 mg pour 1 000.

Les convulsions diminuent. Seuls persistent quelques trémulations et le signe de Chvostek.

En un mois, la guérison est obtenue. La calcémie reste stable à partir du 27 mai.

Lors d'un bilan radiologique, le squelette est trouvé normal, mais on note des calcifications retroauriculaires droites aux points de perfusion.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie maternelle est évoquée devant ce tableau d'hyperparathyroïdie sévère de l'enfant. Mais le bilan phosphocalcique pratiqué chez Madame H . . . est entièrement normal et elle ne se soumet pas à des examens plus poussés.

En 1971, pendant le déroulement d'une 3^e grossesse, normale sur le plan obstétrical, apparaît une tuméfaction de la branche horizontale droite de la mandibule. Cette tumeur atteint son volume définitif en quelques semaines. Elle est régulière, de la taille d'une noisette, indolore et la peau, en regard, est discrètement inflammatoire.

La survenue de cette tumeur n'entraîne pas d'exploration particulière.

Le 29 février 1972, naissance de Laurent. L'accouchement a été provoqué, pour suspicion de terme dépassé, par rupture artificielle des membranes et perfusion de syntocynon.

Le poids de naissance est de 3 250 grammes, le score d'APGAR à 10/10 au bout de 5 minutes.

Laurent est soumis à un allaitement artificiel et les premiers jours de vie se déroulent normalement.

Le 13 mars 1972 (13^e jour de vie) : apparition de tremblements des membres supérieurs après un biberon, sans notion de fausse route ou de traumatisme. La température est normale, ainsi que les

selles. Il n'y a pas de vomissement.

Le 14 mars 1972, à 3 reprise dans la journée : secousses des membres et mouvements oculaires, chaque crise durant 5 minutes.

Le 15 mars 1972 : apparition de convulsions généralisées. Madame H . . apporte alors directement son enfant à Saint Vincent de Paul et il est hospitalisé dans le service de Monsieur le Professeur JOB.

A 17 h 30, le premier examen note :

- un tableau d'état de mal convulsif qui fait administrer du Valium, 2 mg par voie intra musculaire, 2 mg par voie intraveineuse :
- il n'existe pas de signes de déshydratation, ni de raideur de la nuque. La fontanelle est normale. Il n'y a pas de purpura.
- le poids est de 3 380 grammes, la taille de 52,5 cm. Le périmètre crânien mesure 38,5 cm. L'enfant est normotendu.
- par contre, il existe un signe de Chvostek évident et la calcémie demandée revient à 46 mg pour 1 000.

Un traitement d'urgence est entrepris. Il comprend :

- 3 fois 20 unités de parathormone,
- 40 000 unités de vitamine D par voie buccale,
- 280 mg de gluconate de calcium par voie veineuse le 1er jour.

En 20 heures, la calcémie remonte à 81 mg, tandis que l'état neurologique est considérablement amélioré. On note seulement la persistance d'une hypotonie considérable.

Le traitement évolue en 3 phases :

1) 1 ère phase : du 15 au 22 mars

- les doses de parathormone sont abaissées, puis supprimées le 22 mars,
- la vitamine D continue d'être administrée à la dose de 8 000 unités par jour, ainsi que le calcium per os, à la dose de 500

mg de calcium métal par jour.

Les 22 et 23 mars la calcémie chute de nouveau à 57 et 60 mg par litre.

2) d'où du 24 mars au 10 avril, une 2^{ème} phase où le traitement comporte :

- parathormone à doses décroissantes
- vitamine D toujours et 500 mg par jour de calcium métal.

La calcémie reste stable, mais basse entre 65 et 85 mg par litre.

3) A partir du 10 avril et jusqu'à la date de sortie, la calcémie remonte progressivement, jusqu'à dépasser 90 mg pour 1 000 le 15 avril, autorisant une thérapeutique moins lourde :

- 2 000 unités de vitamine D
- 500 mg de calcium métal par jour.

Les calciuries ont toujours été inférieures à 2 mg/kg/jour. La phosphorémie a toujours été notée à des chiffres subnormaux pour un nourrisson, entre 70 et 55 mg pour 1 000.

Les radiographies du squelette n'ont montré aucune anomalie. Enfin, l'amélioration psychomotrice a été parallèle à l'amélioration biologique : de très hypotonique à son entrée, Laurent est sorti dans un état normal.

A noter, là encore, l'apparition de calcifications sous-cutanées au niveau des points de perfusion.

La survenue de ce 2^{ème} accident d'hypoparathyroïdie refait pratiquer un bilan phosphocalcique chez Madame H . . . , d'autant qu'il existe cette fois une tumeur osseuse.

Et là il est franchement anormal :

- calcémie à 113 mg pour 1 000
- phosphorémie à 34 mg par litre.

La patiente est alors hospitalisée dans le service de Monsieur

le Professeur Bricaire.

Chez cette femme en bon état général, *l'interrogatoire* est particulièrement décevant.

Il n'existe aucun signe général : ni amaigrissement, ni anorexie, ni asthénie.

Pas d'avantage d'antécédents osseux : ni douleur, ni fracture, ni de crise articulaire aiguë.

Même pauvreté des antécédents urinaires et digestifs. En dehors d'une pyélonéphrite aiguë, lors de sa 1^{ère} grossesse, Madame H . . . , n'a présenté ni colique néphrétique, ni hématurie, ni troubles mictionnels.

Elle ne s'est jamais plainte de douleur digestives, ni de troubles du transit et son état dentaire est satisfaisant.

L'examen clinique est tout aussi décevant.

Certes, il existe une tumeur osseuse du rebord alvéolaire de la mandibule à proximité de l'angle branche verticale-branche horizontale à droite, tumeur visible, de la taille d'une noisette, faisant corps avec l'os, régulière, bien limitée, arrondie, indolore. La peau est normale en regard.

Mais le reste de l'examen : abdomen, fosses lombaires, appareil cardiovasculaire, appareil pulmonaire, est normal.

On ne palpe pas de tumeur cervicale.

Force est donc de se rabattre sur les examens paracliniques.

Le bilan général est normal : numération - formule sanguine, vitesse de sédimentation, urée sanguine, glycémie, ionogrammes sanguin et urinaire. La kaliémie en particulier est normale. L'électrocardiogramme montre un léger raccourcissement de Q T à 0,32 secondes.

Le bilan humoral phosphocalcique est, par contre, évident avec élévation de la calcémie et baisse de la phosphorémie.

Date	1/6/72	2/6/72	3/6/72
Calcémie (mg/litre)	114	119	115
Phosphorémie (mg/litre)	20	23	26
Calciurie (mg/24 h.)	465	415	495
Phosphaturie (mg/24 h.)	890	715	830
Diurèse (ml/24 h.)	1860	1300	1410

La clearance du phosphore est à 16 ml/minute, donc peu élevée, le taux de réabsorption tubulaire du phosphore à 85 %, donc non significativement bas.

Les phosphatases alcalines sont normales.

Le bilan rénal n'est pas altéré. Il existe une albuminurie à 0,26 g/24 h., mais le compte d'Addis est normal.

Les clearances ne sont pas perturbées : clearance de la créatinine à 100 ml/minute, Van Slyke à 91 ml/minute en moyenne. Le bilan radiologique comporte 3 volets.

- 1) Les radios de squelette ne montre aucune autre anomalie que la tumeur mandibulaire.
- 2) L'urographie intra-veineuse avec tomographie montre l'absence de néphrocalcinose, une sécrétion bilatérale symétrique au bout de 5 minutes, une morphologie normale des cavités excrétrices.
- 3) L'artériographie thyroïdienne montre à droite, après cathétérisme du tronc thyro-bicervico-scapulaire, une artère thyroïdienne inférieure augmentée de calibre, qui vascularise une zone arrondie bilobée de 2 cm sur 1,

réalisant autour d'elle un encorbellement par un chevelu vasculaire. Le retour veineux est précoce par la veine thyroïdienne inférieure dès la 7^è seconde.

Ce bilan confirme donc le diagnostic d'hyperparathyroïdie et précise même le siège probable de la tumeur sécrétante.

Madame H . . . , est transférée dans le service du Professeur Chigot. Le 21 juin 1972 a lieu l'intervention : ablation d'un adénome pesant 1 g au niveau de la parathyroïde supérieure droite. Les 3 autres parathyroïdes sont reconnues très petites.

A l'examen extemporané : adénome parathyroïdien très monotone, sans image vésiculaire, sans kyste, d'architecture trabéculaire, avec une vascularisation bien répartie.

En technique classique : confirmation de cet aspect.

Les suites opératoires ont été très simples, en dehors de discrets signes de tétanie.

La calcémie est tombée à 100, puis 97 mg pour 1 000, la phosphorémie restant à 20 mg pour 1 000.

Madame H . . . a été revue le 6 décembre 1972 : l'état général était bon, la calcémie à 85mg, la phosphorémie à 35 mg pour 1 000.

Au total, il s'agit donc d'une hyperparathyroïdie primitive confirmée par l'intervention et l'examen histologique de la pièce d'exérèse et quasiment muette sur le plan clinique.

Certes était apparue, au cours de la 3^{ème} grossesse, une tumeur osseuse de la mâchoire, mais c'est l'apparition d'une tétanie néonatale chez 2 de ses enfants qui avait fait entreprendre le bilan et parvenir au diagnostic, à l'intervention et à la guérison.

Nous verrons, par comparaison avec d'autres cas de la littérature, qu'il s'agit d'une observation typique d'hyperparathyroïdie maternelle découverte à partir d'une hypoparathyroïdie de l'enfant. Typique, elle l'est par la discrétion des syndromes clinique, biologique

et radiologique, elle l'est également par la lenteur de l'évolution. Nous voyons déjà, aussi, que la classique poussée évolutive lors d'une grossesse ne se manifeste que par l'apparition d'une tumeur osseuse mandibulaire, alors que l'état général est particulièrement bien conservé.

III — CONFRONTATION AVEC D'AUTRES CAS DE LA LITTÉRATURE.

Nous n'avons retenu des cas exposés dans la littérature que ceux particulièrement importants soit sur le plan historique, soit sur le plan diagnostique.

- 1) 1939 : FRIDERICHSEN : 1ère observation de la littérature.

En janvier 1939, C. FRIDERICHSEN de Copenhague rapporte dans le "Lancet" le cas d'un nourrisson, de sexe féminin, né en 1935, qui, à l'âge de 5 mois, présentait une perte de connaissance avec moins d'accoucheur et laryngospasme. Il avait été nourri pendant 3 mois au lait maternel, et, c'est au bout de 2 mois de régime mixte (lait de vache dans la journée, lait maternel la nuit) que la crise se déclencha. La calcémie était à 67 mg par litre. Il fut traité par des doses massives de Calcium et de Vitamine D.

Pendant 2 mois, la calcémie se maintient à moins de 70 mg pour 1 000, et la persistance du laryngospasme nécessita la mise en oeuvre d'une radiothérapie locale.

Au bout de ces 2 mois, la calcémie remonta à 90 mg pour mille et le laryngospasme avait disparu.

Devant cette longue résistance au traitement, il fut évident pour FRIDERICHSEN qu'il s'agissait là d'une forme

spéciale d'hypoparathyroïdie. La mère fut alors mise en observation.

Bien que le seul signe clinique ait été une légère asthénie présente depuis 5 ans, le syndrome biologique était d'une grande netteté avec une calcémie à 164 mg pour 1 000 et une phosphorémie à 25 mg pour 1 000. Les radiographies, également, étaient démonstratives : microli-thiase rénale bilatérale : kystes osseux au niveau de l'aile iliaque gauche, et de l'extrémité supérieure du fémur droit.

Enfin la palpation cervicale montrait une tumeur de la région thyroïdienne, et l'intervention permettait l'exérèse d'un adénome parathyroïdien de la taille d'une amande.

A propos de cette première observation, FRIDERICHSEN montrait les divers points d'intérêts de ces 2 cas ;

- a) l'évolution atypique d'une tétanie de l'enfant conduit à explorer la mère et à découvrir chez elle une hyperparathyroïdie.
 - b) l'hypocalcémie de l'enfant est due à l'hypercalcémie de la mère;
 - c) FRIDERICHSEN suggérait que l'abondance de parathormone maternelle inhibait, in utéro, les parathyroïdes foetales et que cette inhibition persistait après la naissance tant que l'enfant était nourri par la mère.
 - d) les symptômes de tétanie apparaissent quand du lait de vache riche en phosphore accentue le déséquilibre phosphocalcique.
- 2) En 1953, LEE WALTON : tétanie néonatale à répétition. En 1953, LEE WALTON rapporte un cas assez semblable au notre.

Un 1^{er} enfant, une fille, née après 8 mois de grossesse, pesant 2 000 g. à la naissance, et nourri au lait de vache évaporé, présente au 8^{ème} jour de vie des convulsions généralisées. La calcémie était inférieure à 60 mg pour

1 000, la phosphorémie supérieure à 80 mg pour 1 000. Le traitement intensif ne permit pas la résolution des convulsions avant le 21^{ème} jour. Par la suite, cet enfant se rétablit rapidement et ne présenta aucune séquelle.

Un 2^{ème} enfant, une fille, née au bout de 8 mois et demi de gestation, présenta, au 5^{ème} jour de vie, des convulsions. L'hypocalcémie était très nette, ainsi que l'hyperphosphorémie. Malgré le traitement, l'enfant présenta des crises de tétanie, d'abord quotidiennes, puis s'espçant, ceci jusqu'à 30 jours de vie. Et ce n'est qu'au 40^{ème} jour que sa sortie fut décidée.

Devant ces épisodes répétés et graves de tétanie néonatale la mère fut explorée. Il s'agissait d'une femme de 27 ans bien portante jusqu'à environ, 5 - 6 ans avant le début de cette investigation. Les symptômes notés étaient : anorexie, asthénie et perte de poids de 17 kilos. Elle avait noté la présence occasionnelle de polyurie, céphalées et d'arthralgies. Il n'y avait pas d'antécédents rénaux.

Sur le plan obstétrical, en dehors des 2 grossesses ayant abouti aux 2 filles atteintes de tétanie, cette femme avait mis au monde un enfant mort né et 2 prématurés décédés rapidement. Les radios osseuses mettaient en évidence une lacune au niveau du pariétal gauche, l'UIV, une néphrocalcinose bilatérale avec intégrité des cavités excrétrices. Le syndrome humoral était typique.

Enfin un adénome parathyroïdien était extirpé, amenant la guérison. Lee WALTON insistait sur la valeur diagnostique d'une tétanie néonatale dans le dépistage de l'hyperparathyroïdie maternelle. En effet, avant le diagnostic définitif, on avait cherché la cause de l'altération de l'état général dans différentes directions : anémie nutritionnelle, anorexie mentale et cirrhose. Il rappelait le rôle supprimeur de l'hyperfonctionnement maternel sur les parathyroïdes foetales. Enfin, il mettait en relief le lourd passé obstétrical de la malade : un enfant mort né, et 4 prématurés dont 2 décédés peu après la naissance.

- 3) en 1954 : VAN ARSDEL : influence de l'hyperparathyroïdie sur la survenue et le maintien d'une grossesse.

En 1954, VAN ARSDEL, à propos d'un cas d'hyperparathyroïdie découvert 3 ans après la naissance d'un enfant ayant présenté une tétanie néonatale sévère, s'interrogeait sur l'action défavorable de cette affection, non seulement sur la poursuite d'une grossesse (fréquence de la mortinatalité et de la prématurité, ce qu'il ne retrouvait pas à l'étude des 25 cas d'hyperparathyroïdie féminine qu'il analysait), mais également sur la survenue d'une grossesse, puisque 25 % de ces patientes n'avait jamais été enceintes à l'âge moyen de 36 à 49 ans.

- 4) 1960 : MAC GEOWN : hypoparathyroïdie néonatale, seul signe d'appel d'une hyperparathyroïdie maternelle absolument muette.

En 1960, Mary MAC GEOWN publiait le cas d'une hyperparathyroïdie absolument asymptomatique découverte à l'occasion d'une tétanie néonatale. Cette tétanie, d'ailleurs, réagit facilement au traitement. La mère avait présenté à la 30^{ème} semaine de la grossesse une sévère crise de vomissements paroxystiques et une anémie à 2 700 000, traitée par transfusions et acide folique. Lorsqu'elle fut explorée à la suite de la crise de tétanie de son enfant, sa calcémie fut trouvée normale. Par contre, la phosphorémie fut trouvée à 25 mg pour 1 000, ce qui encouragea à poursuivre les explorations. Par la suite, le taux de calcémie fut trouvé entre 115 et 145 mg pour 1 000.

Le reste du bilan était strictement normal, tant en ce qui concerne les radiographies rénales et osseuses, qu'en ce qui concerne la fonction rénale elle-même. L'intervention permit l'exérèse d'un adénome au niveau de la glande supérieure gauche.

Dans cette observation encore plus que dans la notre, où existe une tumeur osseuse, c'est la maladie du nouveau

né et elle seule qui permit le dépistage d'un trouble maternel absolument latent.

- 5) en 1962, LUDWIG tente une synthèse, à propos de 2 hyperparathyroïdies chez des femmes enceintes, sans relation d'ailleurs avec d'éventuels épisodes de tétanie néonatale, puisque dans le 1^{er} cas, la femme accoucha au terme de 6 mois d'un enfant mort né, et dans le 2^{ème} cas, d'un enfant tout à fait normal.

Il dénombre 17 cas où l'hyperparathyroïdie fut découverte au cours ou au décours d'une grossesse. 39 grossesses avaient été étudiées. LUDWIG insiste sur le fait que si 20 enfants naquirent normaux de mère ayant probablement une hyperparathyroïdie au cours de leurs grossesses, il y eut 19 cas de complications : enfants mort nés, mortalité néonatale, tétanie néonatale, avortements spontanés. Il en concluait que l'hyperparathyroïdie chez la femme enceinte était à l'origine de 50 % de complications. Il convient toutefois de nuancer ces chiffres : la tétanie néonatale n'est pas à mettre sur le même pied que la mortinatalité : la tétanie néonatale, la mortinatalité et l'avortement spontané ne sont pas l'apanage des femmes présentant un dysfonctionnement para-thyroïdien.

- 6) La dernière observation, présentée par HUTCHIN et KESSNER en 1966 et qu'ils titraient : tétanie néonatale, fil diagnostique d'une hyperparathyroïdie maternelle, est importante à 2 points de vue :
- le nombre de grossesses : 9 grossesses chez la même femme avec 4 cas de tétanie néonatale.
 - le fait que l'hyperparathyroïdie fut fortement suspectée 5 ans avant l'intervention et que 2 grossesses survinrent alors que cette affection était connue.

Il s'agissait d'une femme ayant eu 9 grossesses en 13 ans. La 1^{ère} grossesse fut normale et l'enfant ne présenta aucune anomalie après sa naissance. Les 2^{ème} et 3^{ème} enfants présentèrent une tétanie néonatale.

Les 4ème et 5ème enfants reçurent un traitement par la vitamine D et leur développement post-natal fut normal. Le 6ème enfant, chez qui la vitamine D fut oubliée, présenta des convulsions généralisées au 9ème jour avec signe de Chvostek. La tétanie régressa rapidement sous traitement. Le 7ème enfant présenta à son tour une crise de tétanie au 13ème jour. Une exploration fut entreprise chez la mère et montra une calcémie à 132 mg pour 1 000. Elle refusa toute exploration supplémentaire.

La 8ème grossesse se solda par un avortement spontané précoce. Lors de la 9ème grossesse, la calcémie maternelle évolua entre 95 et 122 mg pour 1 000, la phosphorémie entre 21 et 29 mg pour 1000. L'enfant naquit normalement et fut aussitôt traité. Il n'y eut pas de crise de tétanie, mais la calcémie chuta à 74 mg pour 1 000, tandis que la phosphorémie atteignit au 6ème jour le chiffre de 152 mg pour 1 000.

Les explorations chez la mère montrèrent l'intégrité du squelette, mais la présence d'une néphrocalcinose. L'intervention permit l'ablation d'un adénome parathyroïdien.

Toutes ces observations ajoutées à la notre montrent l'intérêt de la manifestation néonatale d'hypoparathyroïdie comme diagnostic d'une hyperparathyroïdie maternelle avant qu'elle n'atteigne un stade d'évolution avancée. Elles permirent également la recherche des relations existant entre mère et fœtus en cas d'hyperparathyroïdie. Nous étudierons donc les signes classiques de l'hyperparathyroïdie primitive et nous verrons quelles particularités apporte la survenue d'une grossesse au cours de cette affection.

IV – L'HYPERPARATHYROÏDIE MATERNELLE

On désigne sous ce nom un état pathologique dû à une sécrétion excessive de parathormone par les glandes parathyroïdes.

C'est une maladie rare. Sa fréquence apparaît être de 10 cas par million d'habitants et par an. (Lièvre).

Le début se place à un moment quelconque, le plus souvent entre 30 et 50 ans. Il se fait par l'un quelconque des symptômes de la maladie. En général, il s'agit de coliques néphrétiques, souvent de troubles digestifs, d'asthénie ou de douleurs osseuses.

1) *Au point de vue osseux*, il s'agit surtout d'une déminéralisation osseuse avec comme signe clinique essentiel : les *douleurs* le plus souvent vagues, siégeant avec prédilection au niveau de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs.

Puis surviennent des crises douloureuses localisées qui peuvent annoncer des lésions importantes et des fractures.

Les *tuméfactions osseuses* sont inconstantes, pouvant être en rapport avec des cals de *fracture*, des hémorragies sous périostées, avec des formations kystiques ou d'apparence tumorale.

2) *Parmi les signes rénaux*, la *lithiase rénale* est fréquente. Il s'agit généralement de *coliques néphrétiques*, parfois d'*hématurie*, rarement de la découverte radiologique de calculs urinaires.

L'hyperparathyroïdie représente la cause de 40 % de toutes les *néphrocalcinoses*, qui sont la calcification du parenchyme rénal visible

à la radiographie.

L'altération de la fonction rénale survient plus ou moins vite. Le trouble le plus fréquent est une diminution de la capacité de concentration urinaire. Il s'ensuit une polyurie généralement associée à une polydipsie. Parfois, en cas d'hyperparathyroïdie aiguë, apparaissent des signes de déshydratation. Ce trouble peut s'accompagner d'une insuffisance glomérulaire qu'apprécie la clairance de la créatinine endogène.

L'insuffisance rénale globale s'observe assez tardivement, et surtout dans les cas de lithiase obstructive. La protéinurie est discrète, l'HTA modérée en règle.

3) *Les manifestations digestives* sont fréquentes. D'abord les signes fonctionnels : anorexie, vomissements, troubles dyspeptiques.

Des ulcères gastroduodénaux se voient souvent. Ils sont particuliers par leur gravité et leur résistance au traitement usuel.

L'hyperparathyroïdie peut s'associer à un syndrome de Zollinger-Ellison, et cette association peut entrer dans le cas d'une adénomatose polyendocrinienne.

Enfin des dépôts de calcium, dans le pancréas, l'oedème et la nécrose, les pancréatites aiguës et chroniques s'observent au cours de l'hyperparathyroïdie.

4) *Sur le plan neuromusculaire*, l'asthénie et la fatigue se manifestent à un degré variable, pouvant prendre, à un degré extrême, l'allure d'une paraplégie ou d'un état myasthénique.

5) *Il existe également quelques signes accessoires :*

- cardiovasculaires : précordialgies, tachycardie, palpitations.
- calcifications métastatiques rarement palpables
- troubles psychiques de type dépressif ou confusionnel.

6) *Le seul signe direct est la tumeur parathyroïdienne elle-même.* Elle est rarement palpable en raison de son faible volume.

Au total, les signes cliniques sont nombreux, variés et chacun

d'eux appartient à un grand nombre de maladies.

C'est à l'exploration paraclinique de confirmer le diagnostic.

Et tout d'abord *l'étude biologique*

1) *Calcémie*

Son élévation est le signe biochimique fondamental. La majorité des cas se situent entre 105 et 120 mg pour 1 000, pouvant atteindre et dépasser 180 mg pour mille dans les formes intenses.

Mais elle peut-être normale, par période, d'où la nécessité de plusieurs dosages.

2) *Phosphorémie*

Elle est abaissée, et, dans la majorité des cas, inférieure à 25 mg pour 1 000.

Elle peut être normale, notamment en cas d'insuffisance rénale. L'hypophosphorémie, pas plus que l'hypercalcémie n'est caractéristique de l'hyperparathyroïdie. L'association des deux est plus particulière, mais peut se rencontrer dans la sarcoïdose et l'intoxication par la vitamine D.

3) *L'hypercalciurie*

Est très variable dans son intensité et manque souvent.

4) *Le métabolisme du phosphore.*

La cléarence phosphorée est souvent augmentée, ainsi que le taux de réabsorption du phosphore (Lièvre).

5) *De nombreux autres tests*

ou épreuves ont été proposés : surcharge en calcium, réduction du phosphore alimentaire, test à la cortisone. Leur interprétation est souvent délicate, ainsi que leur exécution, et ils sont loin d'être indispensables.

Dans les formes très frustes, cependant, l'addition de nombreuses épreuves perturbées peut être d'un apport intéressant avant le recours à l'exploration chirurgicale.

De même que les résultats du dosage de la parathormone qui

est un examen exceptionnel.

L'étude radiologique est d'une importance capitale et surtout au *niveau du squelette*.

Celui-ci peut sembler normal, ce qui s'explique par le fait qu'une déminéralisation diffuse n'est radiologiquement évidente que lorsqu'il y a une perte importante du calcium osseux.

Ailleurs, il existe des signes importants.

Le signe majeur est la déminéralisation diffuse du squelette, bien mise en évidence par des clichés comparatifs avec un témoin.

Il peut exister des zones de résorption, dont certaines sont entourées d'un cerne sombre, leur donnant un aspect kystique. Il en est ainsi au niveau des os longs et sur les ailes iliaques.

Au niveau des maxillaires peut s'observer la disparition de la lamina dura. Au niveau des mains, on reconnaît l'élargissement des cavités médullaires avec amincissement des cortex, la dissociation feuilletée du tissu compact des fûts phalangiens, la diminution des houppes osseuses et, enfin, des résorptions osseuses en lacunes minuscules sous-périostées.

L'examen radiologique des reins est de valeur aussi.

Le cliché sans préparation permet la reconnaissance d'une lithiase ou d'une néphrocalcinose. La perfusion de produit de contraste en l'absence d'insuffisance rénale, étudie le retentissement éventuel d'une lithiase sur les cavités excrétrices.

Enfin l'artériographie thyroïdienne sélective permet parfois la visualisation de l'adénome. Plus souvent elle permet, par des signes indirects, d'en prévoir l'emplacement.

Au total, il s'agit d'une maladie rare, dont le diagnostic, qui peut être longtemps méconnu, s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiographiques avant d'être confirmé par l'intervention et l'examen histologique.

Parmi les formes cliniques, en dehors des formes symptomatiques,

familiales et selon l'âge, il faut insister sur les formes frustes et latentes, qui sont d'une grande fréquence.

Dans le cadre de notre étude, il faut souligner :

- la grande fréquence des formes latentes de l'hyperparathyroïdie
- la grande banalité fréquente des signes cliniques qui peut faire reculer le diagnostic surtout chez la femme enceinte ; dorsalgies, douleurs pelviennes, infection urinaire, trouble digestif, asthénie, voire troubles psychiques peuvent se voir dans nombre de grossesses ne présentant pas d'anomalie du métabolisme phosphocalcique.
- la labilité des signes biologiques qui peuvent être normaux lors d'un examen unique.
- la difficulté, voire l'impossibilité de nombreux examens radiologiques chez la femme enceinte.

QUELLES SONT LES PARTICULARITES DE L'ASSOCIATION HYPERPARATHYROIDIE ET GROSSESSE ?

Et tout d'abord, l'influence de la grossesse sur l'hyperparathyroïdie.

La grossesse est réputée donner un "coup de fouet" évolutif à l'hyperparathyroïdie. C'est l'opinion, en particulier, de Lièvre. Il rapporte l'observation d'une hyperparathyroïdie qui subit une poussée aigue au cours d'une grossesse, évolution qui conduisit à l'intervention en urgence.

Nous avons personnellement observé dans le service du Professeur Bricaire le cas d'une hyperparathyroïdie aigue avec déshydratation extrême, troubles psychiques au 1^{er} plan et hypercalcémie considérable. Il s'agissait d'une femme enceinte de 7 mois et demi. Dans un 1^{er} temps devant la disparition des mouvements actifs et la non-perception des bruits du coeur, il fut conclu à la mort foetale. Au bout d'une semaine de traitement : réhydratation, perfusion de phosphates, les mouvements actifs et les bruits du coeur furent de nouveau perceptibles. Toutefois un dosage d'oestriol urinaire effondré faisait redouter une

mort foetale bien que cet effondrement fut majorée par une grande insuffisance rénale. Une césarienne de sauvetage fut décidée. L'enfant naquit vivant et ne présenta d'ailleurs pas de tétanie néonatale. Son développement ultérieur fut satisfaisant.

Après un bilan complet, une cervicotomie fut pratiquée et un cancer parathyroïdien avec envahissement des ganglions recurrentiels fut mis en évidence.

Dans les cas où l'hyperparathyroïdie fut découverte à partir d'une tétanie néonatale, il faut noter que cette notion de poussée évolutive est loin de se retrouver. Dans deux cas seulement on note l'apparition de complications urinaires : colique néphrétique avec expulsion de calcul dans le cas de Hartenstein et Gardner, lithiase infectée dans un des deux cas de Ludwig. Bronsky en 1967, rapporte l'observation d'une hyperparathyroïdie découverte à la suite d'une pancréatite aiguë hémorragique survenue quelques heures après l'accouchement. L'enfant présenta une crise de tétanie 8 jours après. Dans notre cas, les deux grossesses se déroulèrent sans le moindre accident, et dans le cas de Hutchin et Gardner, une grossesse se déroula normalement de bout en bout alors que le diagnostic d'hyperparathyroïdie était certain dès le début de la grossesse.

Il n'en est pas moins vrai que la grossesse crée les conditions qui favorisent l'apparition des symptômes :

- stase urinaire dans les voies excrétrices favorisant la lithiase.
- déminéralisation osseuse
- atonie digestive.

Quand à retenir la possibilité d'une action directe de la grossesse sur la sécrétion de parathormone par un adénome, rien ne le permet. En tout cas, toutes les observations d'hyperparathyroïdie découverte à partir d'une tétanie néonatale s'inscrivent en faux contre cette opinion. Mais il est vrai que la série est trop courte, pour en tirer des conclusions formelles sur le plan statistique.

Il en est de même en ce qui concerne *l'influence de l'hyperparathyroïdie sur la grossesse.*

Ludwig sur une statistique importante parlait de 50 % de complications dans les grossesses chez des femmes présentant une hyperparathyroïdie.

Pour notre part, sur 60 grossesses incluant l'observation de Mme H. nous trouvons :

- 3 avortements spontanés
- 6 mort-nés
- 16 tétanies néonatales.

Soit environ 25 % de tétanies, et surtout 10 % de mortinatalité.

Il convient de rapprocher ce chiffre de mortinatalité, des 1,4 % couramment observés actuellement et de le nuancer en tenant compte du fait que cette statistique s'étale sur 40 ans. Le chiffre de mortinatalité globale était, malgré tout, de 4 % en 1940.

Donc, dans un sens, ce chiffre de complications foetales est majoré du fait du progrès réalisé dans la surveillance de la grossesse depuis 40 ans, mais dans un autre sens ce chiffre est minoré, car un grand nombre de grossesses sont comprises dans cette statistique sans que l'on sache si l'hyperparathyroïdie était ou non présente au cours de leur évolution. C'est ainsi que nous y avons inclus la 1^{ère} grossesse de Mme H. ayant abouti à un enfant normal, mais sans pouvoir dire si l'hyperparathyroïdie avait débuté ou non avant cette grossesse.

Au total, il semble que l'hyperparathyroïdie maternelle soit une cause non négligeable de complications foetales, en dehors de la tétanie. Ces grossesses à risque bénéficient, certes, des progrès de la surveillance obstétricale, mais elles posent également le problème du dépistage d'un trouble du métabolisme phosphocalcique devant un mort-né ou des avortements à répétition.

Vues ses difficultés, ce dépistage ne peut se faire sur une grande échelle, mais la conjonction de troubles rénaux, osseux ou digestifs, doit faire évoquer le diagnostic et imposer la persévérance dans sa démonstration.

Il faut souligner encore qu'il n'existe pas de parallélisme entre ces complications et la gravité de l'hyperparathyroïdie. Bien souvent

ces mort-nés furent suivis de naissance normale et l'hyperparathyroïdie découverte bien après coup.

Bien que sortant du cadre strict de notre étude, nous allons envisager les *problèmes thérapeutiques posés par l'association grossesse - hyperparathyroïdie*, c'est à dire les moyens à mettre en oeuvre quand une grossesse survient chez une hyperparathyroïdienne reconnue, que le diagnostic ait été fait avant la grossesse ou durant son cours. Il faut craindre pour la vie de l'enfant. La surveillance de sa vitalité sera réalisée par les méthodes habituelles de surveillance d'une grossesse à haut risque : dosage répétés de l'élimination urinaire de l'oestriol, amniocentèse quand elle devient possible. La souffrance fœtale doit entraîner l'extraction de l'enfant aussi rapide que possible, si l'état de la mère le permet, ce qui est l'immense majorité des cas. Vis à vis de l'hyperparathyroïdie elle-même, l'attitude est plus nuancée. Il est parfaitement possible d'extirper l'adénome en cours de grossesse sans dommage pour son maintien. Les observations de Petit et Clark, Chimenès, Rubin, Chaykin et Ludwig sont là pour le démontrer. D'autre part, l'abstention est parfaitement concevable. Elle a été aussi maintes fois observées, soit qu'elle ait été décidée de principe, soit que la mère ait refusé l'intervention.

Une attitude éclectique peut être mise en avant. Bilan aussi complet que possible, puis décision, soit d'intervention sur l'adénome, si la maladie semble très évolutive, les lésions osseuses, rénales surtout importantes, soit d'abstention sous surveillance stricte, si la maladie semble peu évolutive, les lésions osseuses et rénales absentes ou minimales. Il est à souhaiter dans tous les cas d'attendre un terme suffisamment avancé pour intervenir, car il a été mis en évidence récemment les risques d'une anesthésie générale prolongée pour l'embryon dans les premières semaines de la gestation.

Enfin toujours à propos de l'hyperparathyroïdie maternelle, qu'elles sont les particularités des cas découverts à l'occasion d'une tétanie néonatale.

Il faut insister tout d'abord sur la lenteur de l'évolution. Certes il n'est pas possible d'affirmer toujours la date de début de la maladie, mais si l'on tient pour probable que l'hyperparathyroïdie existait lors de l'apparition d'un signe quelconque, soit maternel : lithiase urinaire,

douleurs osseuses, soit infantile : tétanie néonatale, on note qu'il s'est écoulé de nombreuses années entre l'apparition de ce 1^{er} signe et le diagnostic. Le diagnostic ayant été suivi parfois d'un délai assez long avant l'intervention.

Dans notre cas, il s'est écoulé 2 ans entre le 1^{er} signe (tétanie néonatale) et l'intervention. Dans l'observation de WALTON, une altération grave de l'état général était exploré depuis 6 ans avant que l'adénome parathyroïdien fût reconnu et extirpé. Enfin, pour la malade de HUTCHIN et KUSSNER ce délai a été porté à 13 ans entre l'apparition d'une tétanie néonatale, dans une série de 9 grossesses, et la cervicotomie.

Il découle de cette évolution lente que les signes cliniques de l'hyperparathyroïdie dans ces circonstances sont très discrets, voire absents.

Dans notre observation, une tumeur osseuse était apparue. Dans d'autres, on notait des antécédents urinaires. Dans la majorité des cas, l'affection était cliniquement muette jusqu'à l'apparition de la tétanie néonatale.

Les signes paracliniques sont eux aussi peu intenses. Chez Mme H . , en dehors de la tumeur osseuse, le squelette était intact. L'urographie intra veineuse, ainsi que les épreuves rénales étaient normales. Certes, dans l'observation princeps de FRIDERICHSEN, il existe un aspect typique d'osteïte fibro-kystique telle que l'a décrit RECK LINGHAUSEN ; on peut noter également, dans la littérature, la relative fréquence des néphrocalcinoses, mais on doit insister sur le fait que la survenue d'une tétanie néonatale a permis le diagnostic d'hyperparathyroïdie avant que des lésions graves se soient installées.

L'intensité du syndrome humoral est beaucoup plus variable.
 Il est certes toujours net permettant le diagnostic. Mais parfois cette phase de syndrome humoral caractéristique avait été précédée d'une période où les examens étaient normaux.

Particulièrement démonstratif est, à cet égard, le cas de Mary Mac Geown, complètement asymptomatique sur les plans clinique et radiologique. Lors du 1^{er} bilan humoral, la seule anomalie était une hypophosphorémie à 25 mg pour mille. Ce n'est que par la suite que le syndrome se compléta d'une hypercalcémie nette, puis qu'elle fut trouvée une fois à 146 mg pour 1 000.

Donc le signe le plus fidèle dans tous ces cas a été l'hypoparathyroïdie néonatale.

V — QUELS SONT DONC LES ASPECTS
DE CETTE HYPOPARATHYROÏDIE,
SES CAUSES EXACTES
ET SES CIRCONSTANCES D'APPARITION ?

Le signe clinique majeur est *la crise de tétanie*.

La crise aiguë est marquée par des contractures des extrémités, à évolution centripète, réalisant la classique main d'accoucheur, le spasme carpopédal avec hyperextension du pied, ou plus rarement, au niveau du visage, le museau de carpe par contracture des muscles péri-buccaux. Cette contracture est irréductible. Les crises ont un début et une fin brusque, durant de quelques minutes à quelques heures et pouvant se répéter en attaques. Il peut y avoir atteinte des muscles viscéraux avec :

- laryngospasme pouvant entraîner la mort,
- bronchospasme et spasme du diaphragme entraînant une dyspnée asthmatiforme.
- spasmes gastriques à type de pylorospasme entraînant des vomissements.

Lorsque l'attention est attirée par des antécédents dans la fratrie ou par des antécédents maternels, on peut déceler une tétanie latente par le signe de Chvostek.

A côté de cette tétanie aiguë ou latente peuvent se voir des

troubles encéphaliques associés à cette tétanie ou isolés.

Il s'agit de manifestations comitiales à type de grand mal, voire d'état de mal.

On peut rencontrer également, mais beaucoup plus rarement un *syndrome d'hypertension intracrânienne* avec crise comitale, oedème papillaire et distension des sutures crâniennes. Le diagnostic est affirmé par le dosage de la calcémie et par l'effet spectaculaire de la thérapeutique récalcifiante sur les troubles neurologiques et l'oedème papillaire.

Les signes biochimiques majeurs sont l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie.

L'hypocalcémie est franche entre 50 et 70 mg/l. Elle peut s'abaisser jusqu'à 30 mg pour 1 000.

La citrémie est diminuée de manière constante.

La calciurie est normalement basse, en fait les résultats sont discordants, de même que ceux de la phosphaturie.

Enfin, *l'électroencéphalogramme* a un grand intérêt notamment pour la surveillance de l'évolution.

On enregistre souvent une dysrythmie lente, anormalement riche en ondes thêta, voire même en ondes delta.

On peut trouver des anomalies paroxystiques avec pointes - ondes et polypointes - ondes sans que ces tracés s'accompagnent nécessairement d'une comitialité clinique.

Le traitement vitaminocalcique normalise complètement le tracé. Le diagnostic d'hypoparathyroïdie est de difficulté variable, mais il convient de pratiquer une calcémie systématiquement devant toute manifestation pathologique du nourrisson, à plus forte raison devant des convulsions.

Il convient tout autant de ne pas se rabattre trop facilement sur le diagnostic d'hypoparathyroïdie et de rechercher une étiologie infectieuse : méningite, déshydratation aigue, ou tumorale à l'origine de convulsions.

Devant une hypocalcémie, on peut certes penser à une hypocalcémie physiologique du nouveau-né, aggravée dans certaines circonstances : prématurité, gemellité, accouchement par césarienne, diabète de la mère, à une intoxication par le citrate en cas d'exsanguino-transfusion, à une hypocalcémie précoce par avitaminose D chez le prématuré ou les jumeaux, surtout à une hypoparathyroïdie idiopathique, transitoire ou chronique, mais il conviendra toujours de pratiquer un bilan chez la mère.

L'hypoparathyroïdie secondaire à un adénome parathyroïdien de la mère est classiquement résolutif, se distinguant ainsi de l'hémorragie parathyroïdienne, de l'hypoparathyroïdie idiopathique chronique, mais on a décrit des passages à la chronicité.

De même, il est classique d'insister sur sa résistance aux thérapeutiques, cela n'est pas un argument de valeur.

La seule manière de prouver l'origine maternelle de l'hypoparathyroïdie est de déceler l'hyperparathyroïdie de la mère.

Quelle est la cause exacte de cette hypoparathyroïdie ?

Il semble bien qu'une explication précise bute sur les difficultés que présente l'étude conjointe du métabolisme phosphocalcique chez la mère et le fœtus *in vivo*.

En effet une étude prolongée est impossible. Seules des expériences brèves peuvent être faites sans sacrifier les animaux. On n'a donc pas de renseignements sur les effets prolongés de tel ou tel traitement.

En cas d'intoxication maternelle prolongée par la parathormone, il est difficile de faire part de l'action sur les parathyroïdes fœtales de l'hyperparathormonémie maternelle et de son corollaire obligatoire, l'hypercalcémie.

Des divergences peuvent également naître à propos des différences de placentation existant entre l'homme et les animaux d'expérience, différences pouvant faire naître des modes différents de passage placentaires d'une substance.

Enfin, il n'est pas jusqu'à la nature du sel de calcium, gluconate ou chlorure, administrés dans les expériences, qui n'ait donné lieu à des discussions.

Quoiqu'il en soit, une donnée est fondamentale et admise depuis longtemps : le système d'homéostasie phosphocalcique du fœtus apparaît très tôt dans la vie intra utérine et les deux systèmes d'homéostasie, maternel et fœtal, sont indépendants l'un de l'autre dans les conditions normales.

Il est tout aussi admis que l'hypoparathyroïdie du nouveau-né de mère hyperparathyroïdienne est due à une inhibition des parathyroïdes fœtales, inhibition du même type que celles rencontrées chez la mère au niveau des parathyroïdes voisines de l'adénome hyper-sécrétant.

Deux théories peuvent donc être avancées : la suppression des parathyroïdes fœtales est due soit à l'excès de parathormone maternelle, soit à l'hypercalcémie. Une troisième théorie pouvant d'ailleurs être avancée sur l'action conjointe de ces deux facteurs. Cela se résume en fait à savoir quel facteur traverse le placenta au cours de la grossesse.

Des faits, apparemment contradictoires, sont à noter d'emblée.

- 1) *A l'appui de l'indépendance des systèmes d'homéostasie maternel et fœtal*, Bawden en 1967 administra des doses fortes de calcium en un temps bref par perfusion intraveineuse à des brebis enceintes. Les calcémies maternelle et fœtal furent dosées pendant 100 minutes.

L'expérience ne porta que sur deux animaux.

Chez le premier fut administré un gramme de calcium sous forme de gluconate dans 190 ml de soluté. L'injection fut réalisée en trois minutes. Une 2^{ème} injection comportant 1,50 g de calcium fut réalisée une après. La calcémie maternelle fut approximativement doublée et même plus que doublée puisque la calcémie monta à 240 mg/l après la 2^{ème} injection, alors qu'au temps 0 elle était de 90 mg. Le calcium ultrafiltrable

suivit une courbe analogue, mais son retour à un taux normal fut plus rapide.

La calcémie foetale passa de 121 mg/l au temps 0 à 127 mg/l au bout de 43 minutes, soit une augmentation de 5 %, chiffre bien faible par rapport à l'augmentation de la calcémie maternelle. Après la 2^{ème} injection cette calcémie foetale monta à 139 mg/l, soit une augmentation de 15 % ($\pm$ 270 % chez la mère). Le calcium ultrafiltrable chez le foetus ne bougea pratiquement pas.

Pour le 2^{ème} animal, le schéma des modifications des calcémies foetales et maternelles fut très superposable en pourcentage, bien que la mère reçut successivement 2 g et 2,50 de calcium métal.

Pour Bawden, il était clair que, bien que des modifications importantes de la calcémie maternelle aient été obtenues par une surcharge calcique, les valeurs de la calcémie foetale furent pratiquement inchangées.

Bawden reconnaissait la part d'erreur qui pouvait se glisser dans l'expérience, tant du fait de sa brièveté dans le temps que du faible échantillonnage des animaux.

Il n'en est pas moins vrai que l'on pouvait conclure à première vue à une certaine imperméabilité du placenta au calcium.

En fait, cette impression résulte du fait qu'il existe un double courant transplacentaire, l'un tendant à faire passer le calcium dans le sens mère-foetus, l'autre à le faire passer en sens inverse.

Le système d'homéostasie phosphocalcique du foetus tendant à ramener la calcémie foetale à la normale quelle que soit la calcémie maternelle.

C'est ainsi que GAREL en 1971 obtient un "rendement" bien supérieur, mais chez le rat, à celui de Bawden chez la brebis, puisque par injection intrapéritonéale de

gluconate de calcium il fait augmenter la calcémie maternelle de 60 - 70 mg/l et la calcémie foetale de 6 - 8 mg/l.

- 2) Cette indépendance du système homéostasique du métabolisme phosphocalcique a été particulièrement étudiée. Sur des périodes brèves en 1972 par F.G. SMITH et collègues, sur des périodes plus longues en 1971 par GAREL et coll.

En 1971, GAREL fait une thyro-parathyroïdectomie à des rattes trois jours après coït. 21 jours après cette intervention plusieurs mesures sont faites, après laparotomie :

- mesure des calcémies et phosphorémies maternelles par prélèvement intra-cardiaque en fin d'intervention.
- mesure des calcémies et phosphorémies foetales par pipetage
- mesure du poids du foetus et du volume de ses parathyroïdes.

Les chiffres moyens obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	calcémie en mg/l		phosphorémie en mg/l		poids foetal en g.
rattes opérées à blanc	mère 105±1,2	foetus 121±1,1	mère 53±5,5	foetus 114±1,6	5 ± 0,1
rattes thyro-parathyroïdectomisées	46±3,3	105±1,2	109±7,1	133±2,6	3,1±0,1
différences (avec les mêmes unités)	- 59	-16	+56	+19	- 1,9

On observe donc, alors que le bilan phosphocalcique maternel est considérablement bouleversé, que les modifications de ce même bilan sont beaucoup moindres chez le foetus. D'autre part le poids foetal est considérablement diminué. Enfin le volume des parathyroïdes foetales augmente de 50 % (ramené au poids).

Ainsi le système d'homéostasie foetal est relativement indépendant de celui de la mère. Il n'en subit pas moins les contre-coups des modifications du métabolisme maternel, d'abord en voyant ses chiffres de calcémie et de phosphorémie, l'un diminué, l'autre augmenté, ensuite en réagissant par une hyperplasie parathyroïdienne.

La transmission des données entre les deux métabolismes est elle le fait de l'hypoparathormonémie maternelle, ou la diminution de l'apport calcique transplacentaire dans le sens mère foetus ?

Il semble logique de penser à la seconde éventualité, mais cette expérience pour passionnante qu'elle soit n'apporte pas de preuve formelle à ce sujet.

Les expériences rapportées par F.G. SMITH en 1972 sont tout aussi intéressantes et d'autant plus, qu'adoptant une démarche inverse SMITH étudie les modifications des deux métabolismes en réponse à une hypocalcémie foetale. L'expérience a porté sur des brebis à des périodes de grossesses différentes. Le foetus âgé entre 80 et 140 jours fut extériorisé par césarienne menée sous rachianesthésie et perfusée par de l'EDTA, (tableau ci- contre). Non seulement les calcémies maternelles et foetales furent mesurées, mais également le taux de PTH dans le sang des deux animaux.

Il convient de noter :

- a) que l'homéostasie phosphocalcique est réalisée tôt, elle est éclatante chez le foetus de 80 jours.
- b) que les variations de la calcémie et du taux de parathormone sont parallèles à la dose d'EDTA administrée. Ce parallélisme est particulièrement strict si on s'en tient aux chiffres de parathormone.
- c) que les chiffres de calcémie et du taux de parathormone maternelle ne sont pas influencés par des variations parfois considérables du taux de ces corps dans le sang foetal.
- d) que l'invariabilité du taux de parathormone maternelle malgré des augmentations considérables (plus de 4 000 % dans le cas N°4) du taux de la parathormone foetale est un argument indirect en faveur du non passage placentaire de la parathormone du moins dans le sens foetus - mère.

Poids du foetus en kgs	Age gestation- nel (jours)	EDTA mg/kg/n	mesures	Avant EDTA		Après EDTA						
				30	0	30	60	90	120	150	180	
0,18	80	240	CA PTH	— —	9,9 (9,3) 0,53	6,1 (9,3) 1,33 (<0,10)	5,9 (8,75) 1,10 (<0,10)	5,8 3,11 (<0,10)	— —	— —	— —	
2,5	134	75	CA PTH	11,9 (9,6) <0,1 (0,23)	11,8 (9,6) 0,14 (0,13)	9,4 <0,1 (0,26)	5,6 (9,4) 0,29 (<0,10)	3 (10,3) 0,54 (<0,10)	— —	— —	— —	
1,5	132	34	CA PTH	12,2 (8,8) 0,75 (0,48)	10,6 (7,8) 0,97 (0,42)	10,0 (9,1) 1,05 (0,44)	10,0 (8,3) 1,14 (0,41)	9,9 (9,3) 1,21 (0,41)	9,0 (8,3) 1,44 (0,56)	6,8 (9,4) 1,75 (0,44)	(9,6) 2,95 (0,44)	
1,8	135	129	CA PTH	15,3 (9,1) <0,10 (<0,10)	14,5 (8,8) 0,30 (0,44)	12,7 (8,2) 0,53	12,6 (8,3) 0,42	9,1 4,55 (<0,10)	8,2 (8,3) 4,45	6,0 (9,1) 3,12 (0,35)	3,7 3,8	
2,4	142	72	CA PTH	12,8 (9,5) <0,1 (0,5)	11 0,23 (0,32)	12,3 (9,8) 0,15 (0,26)	12,2 <0,1 (0,45)	11,5 —	11,7 (8,6) 0,21 (0,40)	8,0 0,89 (0,42)	6,8 (9,5) 0,77 (0,49)	

La calcémie est en mg %. Le taux de parathormone en nanogramme/ml. Les chiffres maternels sont entre parenthèses.

- 3) GAREL en 1971 chercha à prouver par des expériences plus directes une preuve du non passage placentaire de la parathormone.

La première expérience consista à doser la calcémie de foetus soumis à l'injection soit de solvant, soit de parathormone à la dose de 5 U. USP en sous-cutané à travers les cornes utérines chez le rat. Il réalisa ces dosages en fonction du temps.

temps après temps après injection	calcémie en mg/l.			
	mère	foetus		
		après injection de solvant	après injection de 5 U. USP de PTH	différences
1 h	$104 \pm 2,1$	118 ± 1	$120 \pm 2,1$	+ 2
2 h	$98 \pm 2,3$	$119 \pm 1,5$	$124 \pm 1,8$	+ 5
4 h	$106 \pm 2,4$	$132 \pm 1,4$	$144 \pm 1,4$	+ 12 +++
16 h	109 ± 21	$120 \pm 1,3$	$135 \pm 3,5$	+ 15 +++
24 h	$104 \pm 2,1$	$119 \pm 1,5$	$121 \pm 1,8$	+ 2

On constate que 5 U. USP de PTH ont une action nette sur la calcémie foetale, et que cette action est à son maximum entre 4 h et 16 h.

Il nota ensuite l'effet d'injection de doses croissantes de PTH sur la calcémie du fœtus dosée 4 heures après l'injection.

Traitement		Calcémie (mg/l.)	différences sur la calcémie
Solvant phénol 0,2 % (5 μ l)		123 $\pm$ 1,2	
PTH en unités USP. (dans 5 μ l de solvant)	0,1 U	123 $\pm$ 2,5	0
	0,25 U	132 $\pm$ 1,4	+ 9 +++ (taux significatif)
	0,50 U	137 $\pm$ 2,2	+ 14 +++ (ide)

On constate qu'une dose de 0,25 U. UPS élevé de manière significative la calcémie foetale.

Il étudia enfin l'action d'une injection chez la mère de 100 Unités de PTH sur la calcémie et la phosphorémie de la mère et du fœtus 6 heures après l'injection.

	Calcémie (mg/l)		phosphorémie (mg/l)	
	mère	foetus	mère	foetus
témoins	104 $\pm$ 0,7	119 $\pm$ 0,7	60 $\pm$ 2,5	120 $\pm$ 1,4
6 h après injection de 100 U. USP de PTH à la mère	121 $\pm$ 0,5	122 $\pm$ 0,9	45 $\pm$ 6,2	113 $\pm$ 1,6
différences entre témoins et injectés	+ 17 très significatif	+ 3 significatif faible	- 15 très significatif	- 7 significatif

GAREL conclut :

La PTH ne semble pas franchir d'une manière appréciable la barrière placentaire dans le sens mère-foetus, car, après injection à la mère de 100 U. UPS de PTH, la calcémie foetale n'est que très légère -

ment modifiée. Il apparait donc que le foetus qui pèse au moins le quarantième du poids maternel reçoit moins du 1/400^e de la dose injectée à la mère (puisque la dose de 0,25 U. UPS donnée directement au foetus élève sa calcémie). Le passage de la parathormone de la mère au foetus est donc pour le moins très limitée.

L'injection de parathormone à la mère montre qu'une hypercalcémie maternelle de 17 mg/l en moyenne n'entraîne qu'une légère modification de la calcémie foetale (+ 3 mg/l en moyenne). Cependant il est probable qu'une hypercalcémie maternelle plus forte retentit d'avantage sur la calcémie foetale.

Au total :

- 1) Le bilan phosphocalcique est relativement stable chez le foetus quel que soit les modifications métaboliques maternelles. L'homéostasie phosphocalcique foetale est assurée par les mêmes hormones (parathormone - thyrocalcitonie) que chez la mère et ce de façon précoce.
- 2) Mais le maintien de cette homéostasie aboutit à un hyperfonctionnement de compensation ou à un freinage (hyperplasie parathyroïdienne en cas d'hypocalcémie maternelle, inhibition parathyroïdienne en cas d'hypercalcémie). Cet état de fait se perpétue plus ou moins longtemps après la naissance.
- 3) Le facteur responsable des modifications du métabolisme foetal à partir d'anomalies maternelles semble bien être le passage transplacentaire du calcium. En effet, son passage est démontré. Par contre le passage transplacentaire de la PTH est infirmé par de nombreux travaux apportant des preuves soit indirectes, soit directes.

Quant aux facteurs favorisant l'apparition de l'hypoparathyroïdisme foetale après la naissance, ils sont beaucoup mieux connus, et en particulier le facteur diététique.

L'influence de l'administration de phosphore sur la calcémie est connue depuis le début du siècle.

PARK, GUY et POWERS démontrèrent que le rapport calcium/phosphore dans l'alimentation avait une relation directe avec le rapport

de ces éléments dans le sang de rats blancs.

BAKWIN observa que lorsqu'une solution de phosphate inorganique était administrée à des nouveaux-nés, la phosphorémie augmentait dans le sang tandis que la calcémie chutait au bout de deux heures.

GARDNER et BUTLER démontrèrent enfin que le lait de vache était une nourriture non physiologique parce qu'il occasionnait une hypocalcémie avec hyperphosphorémie dans les premières semaines de la vie.

GITTLEMAN et PINCUS étudièrent l'alimentation de 235 enfants et ses conséquences sur le métabolisme phosphocalcique.

Ainsi un 1^{er} lot d'enfants nourris au lait de vache évaporé vit sa calcémie baisser en moyenne de 10 %, et sa phosphorémie augmenter de 50 %, tandis que ces deux facteurs ne changeaient pratiquement pas dans un lot témoin nourri au lait de ferme.

Donc les enfants, nourris avec des aliments riches en phosphore, tels que le lait de vache évaporé ou lait de vache entier, répondent par une hyperphosphorémie avec tendance à l'hypocalcémie. Les enfants, nourris au sein, ne montrent pas de tels changements de leur équilibre phosphocalcique durant les mêmes périodes.

Seuls les facteurs diététiques furent étudiés : apport de calcium, phosphore et vitamine D.

Le taux des phosphates totaux dans le lait humain est environ le 1/7 ème et celui des phosphates inorganiques le 1/13 ème du taux retrouvé dans le lait de vache.

Il est donc indubitable que les enfants nourris au lait de vache reçoivent une ration excessive de phosphate. De plus, le rapport calcium/phosphore dans le lait humain est de 2/1 et dans le lait sec de vache de 1/1. Les enfants nourris artificiellement reçoivent donc proportionnellement moins de calcium que de phosphore par rapport aux enfants nourris au sein.

Ces deux importantes différences entre lait humain et lait de

vache expliquent l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie résultante trouvées dans la période néonatale.

Mais d'autres facteurs interviennent, en particulier l'administration de vitamine D. Avec de petites quantités de vitamine D, la calcémie varie proportionnellement avec la concentration en calcium de l'alimentation. Il en est exactement de même pour la phosphorémie.

L'étude de Gittleman et Pincus démontrent que les enfants nourris au lait entier et recevant de petites quantités de vitamine D ont une tendance plus marquée à l'hyperphosphorémie et à l'hypocalcémie que les enfants recevant une alimentation identique, mais sans apport de vitamine D.

L'influence de l'alimentation avait d'ailleurs été particulièrement démonstrative dans l'observation de Fridérichsen, comme dans d'autres depuis, où l'hypocalcémie et les manifestations tétaniques apparaissent lors du passage du lait maternel au lait de vache.

Une fois l'hyporathyroïdie démasquée, quel traitement adopter ?

Le traitement doit éviter l'écueil de l'insuffisance, l'hypocalcémie persistante pouvant retentir sur le développement psychomoteur ultérieur de l'enfant, et l'écueil de la surcharge vitaminocalcique avec ses risques de néphrocalcinose.

On dispose de trois moyens thérapeutiques :

- Le Calcium
- La Vitamine D
- La Parathormone

On peut remarquer :

- Que la parathormone est le moyen le plus rapidement efficace pour normaliser la calcémie.
- La vitamine D à dose modérée et la calcithérapie donnent des résultats dans les formes mineures.
- La vitamine D à très haute dose et la forte calcithérapie exposent à des accidents d'hypercalcémie grave lorsque les parathyroïdes de l'enfant se remettent en

route.

A titre d'indication, on peut proposer la conduite thérapeutique suivante :

Le nourrisson sera alimenté pendant quelques semaines au lait de femme.

Le 1^{er} jour on injecte par voie intra-musculaire 50 U. USP de parathormone et on installe une perfusion veineuse continue de gluconate de calcium à la dose de 300 mg par 24 H.

Le 2^{ème} jour, outre le traitement précédent, on injecte par voie intra-musculaire 2 000 UI de vitamine D.

Ce triple traitement est continué jusqu'à l'obtention d'une calcémie située entre 80 et 100 mg pour 1 000. Pendant toute cette période on vérifie la calcémie deux fois par jour.

Ultérieurement, la dose de parathormone est abaissée progressivement de manière à l'arrêter en 5 à 10 jours. Le calcium est administré par voie orale à la dose de 500 mg de calcium métal par jour. La vitamine D est également apportée par voie orale à des doses situées entre 5 000 et 10 000 UI par jour.

Cet apport est modulé, ainsi que celui du calcium, de façon empirique, le but à atteindre étant une calcémie entre 80 et 100 mg/l.

Après quelques semaines de traitement, la dose de vitamine D est progressivement ramenée à une dose physiologique de 1 000 UI par jour. Ensuite, le supplément de calcium est diminué, puis arrêté. Enfin, le régime alimentaire est rendu plus varié et plus riche en phosphore.

Le traitement est arrêté quand la guérison apparente est obtenue. Mais calcémie et phosphorémie devront être surveillées de manière prolongée.

VI — CONCLUSIONS

L'hyperparathyroïdie primitive est une maladie grave par ses conséquences possibles sur le squelette, les reins, l'appareil digestif. Il est du plus grand intérêt d'en faire le diagnostic de manière précoce, à un moment où elle est latente.

A ce stade, ce diagnostic est difficile, car basé sur l'association de symptômes peu bruyants et d'une grande banalité.

Lors de la survenue d'une grossesse, ces symptômes si utiles peuvent être encore plus négligés, noyés qu'ils sont dans la foule des troubles mineurs observés au cours de toute grossesse.

L'hypoparathyroïdie néonatale et sa manifestation la plus spectaculaire, la tétanie, sont une occasion incomparable du diagnostic précoce de l'hyperparathyroïdie maternelle.

Encore convient-il de ne pas diaphragmer les problèmes diagnostiques et thérapeutiques sur le seul enfant, et de considérer la période néonatale, tout comme la période de gestation, ainsi qu'une phase particulière de la vie où les relations mère-enfant sont encore étroites et rechercher une pathologie maternelle à l'origine des troubles infantiles. Cela est valable pour bien des maladies, en particulier métaboliques.

A cette condition, ont été dépistées et traitées des hyperparathyroïdies avant qu'apparaisse le moindre stigmate osseux ou rénal.

Le problème de la tétanie néonatale de l'enfant né de mère hyperparathyroïdienne suscite de nombreuses questions qui n'ont pas

encore trouvé de réponse définitive :

- celle du passage transplacentaire de la parathormone.
- celle du transfert actif du calcium à travers le placenta

Enfin le problème plus général de l'alimentation du nouveau-né se pose là encore. Si l'allaitement maternel est de plus en plus délaissé, l'exemple de la tétanie néonatale démontre qu'il est le mode alimentaire le plus sur pour le nouveau-né.

N'oublions pas, non plus, de rappeler que si l'hyperparathyroïdie néonatale se révèle bénéfique quant au diagnostic précoce de l'hyperparathyroïdie maternelle, il n'en est pas moins un accident grave pour l'enfant. C'est grâce aux unités de réanimation pédiatrique, qui préservent le pronostic immédiat et lointain, qu'une note optimiste peut être apportée à cette conclusion.

Vu le Professeur BRICAIRE

Vu le Doyen DELBARRE

R. MALLET recteur de l'Académie

B I B L I O G R A P H I E

- 1 — ARSDEL P.P., Jr, Van
Maternal hyperparathyroidism as cause of tétany.
Case reports of 29 cases of parathyroid adenoma.
J. CLIN. Endocr. 1955, 15 : 680
- 2 — JBALSAN S., et ALIZON M.
L'hypoparathyroïdie transitoire idiopathique du nourrisson
Arch. Franc. Pédiat. 1968, 25 : 1151
- 3 — BAKWIN H.
Pathogénésis of tétany of the newborn.
Am. J. Dis. Child. 1937, 54 : 1211
- 4 — BAWDEN J. W., and WALKOFF A.S.
Fetal blood calcium responses to maternal calcium infusion
in sheep.
Amer. J. Obst. and gynec. 1967, 99 : 55.
- 5 — BODANSKY M., DUFF V.B.
Régulation of level of calcium in serum during pregnancy.
J. A.. M.A. 1939, 112 : 223.
- 6 — BRONSKY D. and all.
Am. J. of med. Sci. 1970, 260 : 160.

- 7 — BRUCE J., and STRONG J. A.
Maternal hyperparathyroidism and parathyroid deficiency in the child. With an account on the effect of parathyroidectomy on renal function, and of an attempt to transplant part of the tumour.
Quart. J. Med. 1955, 24 : 307
- 8 — CHIMENES H., MOREAUX J., LEFRILEUX, MARTIN E., KLOTZ H. P.,
Adénome parathyroïdien à symptomatologie rénale pure chez une femme enceinte. Guérison chirurgicale. Dosage de la parathormone dans le liquide de l'adénome kystique.
Ann. Endocrino. 7 mars 1963.
- 9 — FRIDERICHSEN C.
Tetany in a suckling With latent osteitis fibrosa in the mother.
Lancet, 1939, 1 : 85
- 10 — GAREL J.M.
Fetal hyperparathyroidism in rats following maternal hypoparathyroidism.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol. 1971, 16 : 174.
- 11 — GAREL J.M.
Action of PTH on the rat fetus.
Ann. Endocrino. 1971, 32 : 253
- 12 — GITTELMAN I. F. and PINCUS J.B.
Influence of diet on the occurrence of hyperphosphatemia and hypocalcemia in the newborn infant.
Pédiatrics, 1951, 8 : 778.
- 13 — HARTENSTEIN F., GARDNER L.I.
Tetany of the newborn associated with maternal parathyroid adenoma.
New. England J. Med. 1966, 274 : 266
- 14 — HOSKINS F.M., SNYDER F.F.
Placental transmission of parathyroid extract.
Am. J. of Physiol. 1933, 104 : 530.

- 15 — HUTCHIN P., and KESSNER D.M.
Neonatal tetany : Diagnostic lead to hyperparathyroidism in the mother.
Am. Inter. Med., 1964, 61 : 1109.
- 16 — LIEVRE J.A.
Hyperparathyroidisme
E.M.C. 1966, 10012 CIO
- 17 — LUDWIG G.D.
Hyperparathyroidism in relation to pregnancy
New England J. Med. 1962, 267 : 637.
- 18 — MAC GEOWN H.G. and FIELD C.H.B.
Asymptomatic hyperparathyroidism
Lancet, 1960, 2 : 1268.
- 19 — MIZRAHI A., GOLD A.
Neonatal tetany secondary to maternal hyperparathyroidism
J.A.M.A. 1964, 190 : 155
- 20 — PETIT D.W., and CLARK R.L. Jz.
Hyperparathyroidism and Pregnancy.
Am. J. Surg. 1947, 74 : 860
- 21 — ROGERS MARK C.M.D. and BERGSTROM W.H.
Diet-induced hypoparathyroidism : a model for neonatal tetany.
Pediatrics 1971, 47 : 207
- 22 — SELDINGER H.
Localisation of parathyroid adenoma by arteriography
Acta Radiol. 1954, 42 : 352.
- 23 — F.G. SMITH Jz., D. PAULINE ALEXANDER, R.M. BUCKLE,
H.G. BRITTON and D.A. NIXON.
PTH. in fetal and adult sheep : the effect of hypocalcemia
J. endocr. juin 1972, 53 : 339.

- 24 — SPINGARN C.L., and GEIST S.H.
hyperparathyroidism and Pregnancy
J.A.M.A. 1939, 113 : 2387.
- 25 — TAN C.M., RAMAN A. and SINNATHYRAY T.A.,
Serum ionic calcium levels during pregnancy.
J. of obst. and gynec. of the Br. common. 1972, 79 : 694
- 26 — WAGNER G., TRANSBAL I., MELCHIOR J.C.
Hyperparathyroidism and pregnancy
Acta endoc. K 64 1964, 47 : 549
- 27 — WALTON R.L.
Neonatal tetany in two siblings : effects of maternal hyper-
parathyroidism
Pediatrics, 1954, 13 : 227
- 28 — WHALLEY P.J.
Hyperparathyroidism and pregnancy
Am. J. Obst. Gynec. 1963, 86 : 517

